ISSN 1678-037X

108

Circular Técnica

Juiz de Fora, MG
Junho, 2015

Avaliação de informações técnicas contidas nas bulas dos antimicrobianos indicados para mastite bovina como método auxiliar na definição de protocolos de tratamento

Autores

Guilherme Nunes de Souza
Médico Veterinário, D.Sc.
Pesquisador da Embrapa Gado de Leite
Juiz de Fora, MG

Márcio Roberto Silva
Médico Veterinário, D.Sc.
Pesquisador da Embrapa Gado de Leite
Juiz de Fora, MG

Humberto Mello Brandão
Médico Veterinário, D.Sc.
Pesquisador da Embrapa Gado de Leite
Juiz de Fora, MG

Juliana Carine Gern
Engenheira de Bioprocessos e Biotecnologia, M.Sc.
Pesquisadora da Embrapa Gado de Leite
Juiz de Fora, MG

Alessandro de Sá Guimarães
Médico Veterinário, D.Sc.
Pesquisador da Embrapa Gado de Leite
Juiz de Fora, MG

Luís Augusto Barbosa
Aluno de Graduação em Medicina Veterinária da Fundação Educacional de Andradina
Andradina, SP

Otávio Augusto Nunes Pereira
Aluno de Graduação em Medicina Veterinária da Fundação Educacional de Andradina
Andradina, SP

Wilson José Rocha
Aluno de Graduação em Medicina Veterinária da Fundação Educacional de Andradina
Andradina, SP

Embrapa

Introdução

A mastite é uma doença infecciosa que acomete rebanhos bovinos leiteiros em todo o mundo, sendo causada por vários patógenos e de grande importância econômica devido principalmente a redução na produção de leite. O controle e a prevenção da mastite dependem de procedimentos relacionados ao manejo sanitário, onde a utilização de antimicrobianos para terapia dos casos clínicos e subclínicos durante a lactação e a terapia da vaca seca são procedimentos essenciais.

Os principais objetivos da utilização de antimicrobianos para terapia da mastite são reduzir a taxa de novas infecções intramamárias e reduzir a duração das infecções intramamárias existentes. Entretanto, a terapia pode ser direcionada para três situações distintas. A primeira e a segunda situação estão relacionadas ao tratamento dos casos clínicos durante a lactação e ao tratamento da vaca seca, procedimentos geralmente adotados como rotina em rebanhos bovinos leiteiros. A terceira situação esta relacionada ao tratamento dos casos subclínicos de mastite causados por *Streptococcus agalactiae*. Ressalta-se que, geralmente, o tratamento dos casos subclínicos de mastite não é economicamente viável. Porém, nesta última situação, o objetivo específico é a erradicação do *S. agalactiae* do rebanho.

Neste particular, recomenda-se que as bulas dos medicamentos devem conter o máximo de informação possível com objetivo de auxiliar os médicos veterinários na tomada de decisão em relação qual antimicrobiano utilizar.

Portanto, o objetivo deste documento é avaliar as informações técnicas relacionadas à classe e princípios ativos, via e período de administração, período de carência e inserção da bisnaga de aplicação intramamária contidas nas bulas dos antimicrobianos disponíveis no mercado nacional com indicação para mastite bovina de forma a auxiliar na tomada de decisão em relação à definição de protocolos de tratamento.

Fontes da informação

As informações técnicas de medicamentos veterinários podem ser obtidas através das bulas, rótulos e embalagens dos medicamentos, site dos laboratórios fabricantes, compêndios médicos e veterinários, bulários e farmacopéias. Atualmente, o Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (Sindan) disponibiliza no site (www.sindan.org.br) 181 medicamentos indicados como antimicrobianos para terapia da mastite em bovinos (SINDAN, 2015). Como existe uma grande variedade de classes e princípios ativos dos antimicrobianos disponíveis no mercado, dúvidas relacionadas à via de administração, combinação de tratamentos, período de descarte, forma de inserção da cânula de aplicação intramamária e indicação de tratamento com base no princípio ativo e patógeno envolvido na infecção intramamária são frequentes.

Classe de antimicrobianos

Foram selecionados 181 antimicrobianos oriundos de 45 laboratórios no site do Sindan. Do total de antimicrobianos selecionados, 1 (0,5%) não foi selecionado adequadamente pois não apresenta a função de antimicrobiano. Este medicamento é composto por subnitrato de bismuto e tem função de selante interno de cisterna de teto para prevenir novas infecções intramamárias durante o período seco. Entre os antimicrobianos selecionados, foi observado que estes pertenciam a 9 classes com 31 princípios ativos, conforme Tabela 1.

Tabela 1. Relação das classes e princípios ativos dos antimicrobianos disponíveis no mercado nacional com indicação na bula para tratamento de mastite bovina, 2015.

Classe de antimicrobianos (n = 9)	Princípio ativo (n = 31)
Betalactâmicos (penicilinas e cefalosporinas)	Penicilina, penicilina G benzatina, benzilpenicilina, cloxacilina amoxilina, ampicilina, cefalexina, cefalônio, cefoperazone, cefquinoma e ceftiofur
Aminoglicosídeos	Estreptomicina, gentamicina e neomicina
Tetraciclinas	Tetraciclina, oxitetraciclina e doxiciclina
Quinolonas	Danofloxacina, enrofloxacina, norfloxacina, ciprofloxacina e marbofloxacina
Sulfonamidas	Sulfadiazina, sulfadimetoxipiridazina, sulfadoxina, sulfametoxazol, trimetoprim e sulfanilamida
Macrolídeos	Tilosina e espiramicina
Lincosamidas	Lincomicina
Polipeptídeos	Bacitracina
Pleuromutilina	Tiamulina

Fonte: Sindicato Nacional da Indústria de Produtos Para Saúde Animal (SINDAN), 2015.

Do total de 180 antimicrobianos disponíveis no mercado nacional, 80 (44,5%) pertencem a classe dos betalactâmicos, dos aminoglicosídeos e associação entre estas duas classes. Em relação à associação de classes, foi observado que 151 (83,8%), 28 (15,6%) e 1 (0,6%) antimicrobiano apresentavam 1, 2 e 3 classes, respectivamente. Ressalta-se que do total de antimicrobianos, 2 (1,2%) estavam associados a isoniazida, classificada como quimioterápico, usado como coadjuvante no tratamento das viroses das vias respiratórias, prevenindo ou combatendo as infecções secundárias (Tabela 2). Observou-se uma grande variação do número de classes de antimicrobianos e consequentemente de princípios ativos usados no tratamento da mastite bovina. A variedade de classes e princípios ativos dos antimicrobianos indicados para a mastite bovina pode dificultar no monitoramento de resíduos de antimicrobianos no leite devido os métodos de detecção serem específicos para classes ou princípios ativos e no aparecimento de cepas resistentes aos antimicrobianos. Entretanto, não há atualmente evidência científica que comprove a disseminação e emergência de resistência entre os patógenos da mastite aos antimicrobianos, apesar de muitos antimicrobianos serem usados para o tratamento e prevenção de doenças, inclusive a mastite, por várias décadas (OLIVER E MURINDA, 2012).

Vias de administração

Em relação às vias de administração dos antimicrobianos com indicação para mastite bovina, observou-se que no mercado nacional as vias de administração exclusivamente intramamária ou sistêmica (intramuscular, subcutânea e intravenosa) correspondem a 172 (95,5%) do total de medicamentos (Tabela 3). O maior número (%) de medicamentos foi de via sistêmica (64,4%) seguido pelo de via intramamária (31,1%). O restante dos medicamentos possui uma combinação de vias de administração intramamária, sistêmica, intrauterina e oral. A primeira opção de tratamento de casos clínicos de mastite é por via intramamária. Esta escolha

é devida principalmente à alta concentração do princípio ativo do antimicrobiano em nível de glândula mamária e a duração do período de carência ser frequentemente menor em relação ao antimicrobiano de aplicação via sistêmica. Entretanto, em casos de mastite subclínica crônica, pode-se optar pelo aumento do período de tratamento via intramamária ou a combinação do tratamento via intramamária e sistêmico.

Períodos de aplicação

Foi observado que o maior percentual de medicamentos disponíveis é para aplicação durante a lactação, independente da via de administração. Entretanto, foi identificado um medicamento (0,6%) com recomendação para aplicar durante a lactação ou no período seco e 18 medicamentos (10,0%) que não apresentavam explícito na bula o período de aplicação do antimicrobiano (Tabela 4). Entre os medicamentos de via de administração

Tabela 2. Distribuição de frequência dos antimicrobianos disponíveis no mercado nacional com indicação na bula para tratamento de mastite bovina de acordo com as classes e associação de classes, 2015.

Classe de antimicrobianos	N	%	% acumulado
Betalactâmicos	48	26,7	26,7
Tetraciclinas	30	16,7	43,3
Quinolonas	20	11,1	54,4
Aminoglicosídeos (AG)	18	10,0	64,4
Sulfanamidas	15	8,3	72,8
AG + Betalactâmicos	14	7,8	80,6
Cefalosporinas	12	6,7	87,2
Macrolídeos	6	3,3	90,6
AG + Cefalosporinas	5	2,8	93,3
AG + Quinolonas	3	1,7	95,0
AG + Betalactâmicos + Isoniazida*	1	0,6	95,6
AG + Lincosamidas	1	0,6	96,1
AG + Macrolídeos	1	0,6	96,7
AG + Tetraciclinas	1	0,6	97,2
Betalactâmicos + Isoniazida*	1	0,6	97,8
Pleuromutilina	1	0,6	98,3
Sulfanamidas + Tetraciclinas	1	0,6	98,9
AG + Polipeptídeos	1	0,6	99,4
AG + Tetraciclina + Polipeptídeos	1	0,6	100,0
Soma	**180**	**100,0**	

*Quimioterápico
Fonte: Sindicato Nacional da Indústria de Produtos Para Saúde Animal (Sindan), 2015.

Tabela 3. Distribuição de frequência das vias de administração dos antimicrobianos disponíveis no mercado nacional com indicação na bula para tratamento de mastite bovina, 2015.

Via de administração do antimicrobiano	N	%
Intramamária (IMM)	56	31,1
Sistêmico (IM[1], SC[2] e EV[3])	116	64,4
IMM + Sistêmico	2	1,1
IMM + Sistêmico + Intrauterina	1	0,6
Sistêmico + Intrauterina	1	0,6
Oral	4	2,2
Total	**180**	**100,0**

Fonte: Sindicato Nacional da Indústria de Produtos Para Saúde Animal (SINDAN), 2015.
[1]Intramuscular; [2]Subcutâneo; [3]Endovenosa.

exclusivamente intramamária e sistêmica, todos de aplicação intramamária apresentaram explícito na bula o período de aplicação. Entretanto, do total de antimicrobianos de aplicação sistêmica, 16 (13,8%) não apresentaram o período de tratamento explícito na bula (Tabela 5).

Tabela 4. Distribuição de frequência do período de administração dos antimicrobianos disponíveis no mercado nacional com indicação na bula para tratamento de mastite bovina, 2015.

Período de administração do antimicrobiano	N	%
Lactação	106	58,9
Lactação + Seco	1	0,6
Seco	55	30,5
Não explícito na bula	18	10,0
Total	**180**	**100,0**

Fonte: Sindicato Nacional da Indústria de Produtos Para Saúde Animal (SINDAN), 2015.

Tabela 5. Distribuição de frequência dos antimicrobianos disponíveis no mercado nacional com indicação na bula para tratamento de mastite bovina com via de administração exclusivamente intramamário e sistêmico de acordo com período indicado para o tratamento, 2015.

Período de tratamento	Via de administração			
	Intramamária		Sistêmico*	
	N	%	N	%
Lactação	40	71,4	62	53,4
Seco	16	28,6	38	32,8
Não explícito na bula	0	0,0	16	13,8
Total	**56**	**100,0**	**116**	**100,0**

Fonte: Sindicato Nacional da Indústria de Produtos Para Saúde Animal (Sindan), 2015.
* Intramamária, subcutânea e endovenosa.

Período de descarte do leite devido a resíduo

Quanto ao tempo necessário para descarte do leite devido à presença de antimicrobianos, ou seja, período de carência do antimicrobiano no leite foi observado que do total de medicamentos disponíveis no mercado, 111 (61,7%) apresentaram este período explicito na bula. Entre os medicamentos de aplicação exclusivamente intramamária e sistêmica, observou-se que 14 (25,0%) e 52 (44,8%), respectivamente, não apresentaram o período de carência explícito na bula. Do total de antimicrobianos com via de administração intramamária no período em lactação e no período seco, 40 (97,6%) e 2 (13,3%), respectivamente, informaram o período de carência de antimicrobianos no leite. Em relação aos antimicrobianos com via de aplicação sistêmica, todos com indicação para o período de lactação apresentaram na bula o período de carência. Entretanto, entre aqueles com indicação para o período seco nenhum apresentou a informação sobre o período de carência. Quando não havia recomendação técnica em relação ao período de aplicação dos antimicrobianos com via de aplicação sistêmica, somente 2 (12,5%) apresentaram informação na bula sobre o período de carência (Tabela 6). No caso de antimicrobianos que não apresentam o período de carência explícito na bula, a recomendação é entrar em contato com o laboratório responsável pelo produto e solicitar a informação. Caso não seja possível obter esta informação, recomenda-se usar outro medicamento que tenha as informações necessárias para prevenir e evitar resíduo de antimicrobiano no leite. A indústria farmacêutica é responsável pela apresentação das informações técnicas relevantes para assegurar a qualidade, segurança e eficácia terapêutica do produto farmacêutico, devendo assim realizar ensaios para avaliar os potenciais riscos e benefícios para a saúde animal e humana quando usados em animais de produção (TEALE E MOULIN, 2012).

Talvez por não ser uma informação relevante, para uma medicação que será aplicada no TEMPO SECO

O modúlo do curso foi mais radical, NÃO APLICAR O MEDICAMENTO

Tabela 6. Distribuição de frequência dos antimicrobianos disponíveis no mercado nacional com indicação na bula para tratamento de mastite bovina com via de administração exclusivamente intramamária e sistêmica de acordo com a informação sobre o período de carência do antimicrobiano no leite, 2015.

Informação técnica	Recomendação técnica	Período de carência explícito na bula			
		Sim		Não	
		N	%	N	%
Via de administração	Intramamária	42	75,0	14	25,0
	Sistêmica*	64	55,2	52	44,8
Via de administração intramamária	Lactação	40	97,6	1	2,4
	Seco	2	13,3	13	86,7
Via de administração sistêmica*	Lactação	62	100,0	0	0,0
	Seco	0	0,0	38	100,0
	Sem informação	2	12,5	14	87,5

Fonte: Sindicato Nacional da Indústria de Produtos Para Saúde Animal (Sindan), 2015.
* Intramuscular; Subcutâneo; Endovenosa.

Inserção da cânula da bisnaga de antimicrobiano com aplicação via intramamária

Entre os medicamentos com via de aplicação intramamária indicados para o tratamento da mastite clínica durante a lactação e para o tratamento da vaca no momento da secagem, foi observado que em 37 (66,1%) medicamentos não havia a informação relacionada à forma de inserção da cânula da bisnaga de antimicrobiano (Tabela 7).

Somente em 10 (17,9%) medicamentos de aplicação via intramamária havia informação na bula sobre a inserção de metade da cânula para aplicação do antimicrobiano. Entre os medicamentos com a informação correta, 6 (60,0%) e 4 (40,0%) foram para aplicação no período em lactação e no tratamento no início do período seco, respectivamente (Tabela 8). Entre os antimicrobianos sem informação na bula, 31 (83,8%) e 6 (16,2%) foram de aplicação no período em lactação e no tratamento no início do período

Geralmente, os remédios indicados para o período seco tem poucas informações.

Assim como os remédios de aplicação sistêmica

Tabela 7. Distribuição de frequência dos antimicrobianos disponíveis no mercado nacional com indicação na bula para tratamento de mastite bovina de acordo com a forma de inserção da cânula da bisnaga de aplicação do antimicrobiano via intramamária, 2015.

Informação na bula sobre inserção da cânula	N	%
Metade	10	17,9
Metade ou Inteira	4	7,1
Inteira	5	8,9
Não consta informação na bula	37	66,1
Total	**56**	**100,0**

Tabela 8. Distribuição de frequência dos antimicrobianos disponíveis no mercado nacional com indicação na bula para tratamento de mastite bovina de acordo com a forma de inserção da cânula da bisnaga de aplicação do antimicrobiano via intramamária e período de aplicação, 2015.

Informação na bula relativo a inserção da cânula	Período de aplicação			
	Lactação		Seco	
	N	%	N	%
Metade	6	60,0	4	40,0
Metade ou Inteira	2	50,0	2	50,0
Inteira	2	40,0	3	60,0
Sem Informação	31	83,8	6	16,2

seco, respectivamente. Estudo realizado para comparar a inserção total em relação à inserção parcial da cânula da bisnaga de aplicação de antimicrobianos via intramamária na terapia da vaca seca mostrou uma redução de aproximadamente 50% de novas infecções por patógenos principais da mastite no parto subsequente (PHILPOT E NICKERSON, 1991). Desta forma, observa-se que para a adequada aplicação dos antimicrobianos via intramamária, a informação sobre a inserção parcial da cânula nas bulas dos medicamentos deveria ser uniforme e colocada em evidência para evitar uma nova infecção intramamária indesejada e consequentemente o sucesso da terapia.

Figura 1. Aplicação subcutânea de antimicrobiano com ação sistêmica.

Figura 2. Cânula curta da bisnaga de antimicrobiano para via de administração intramamária.

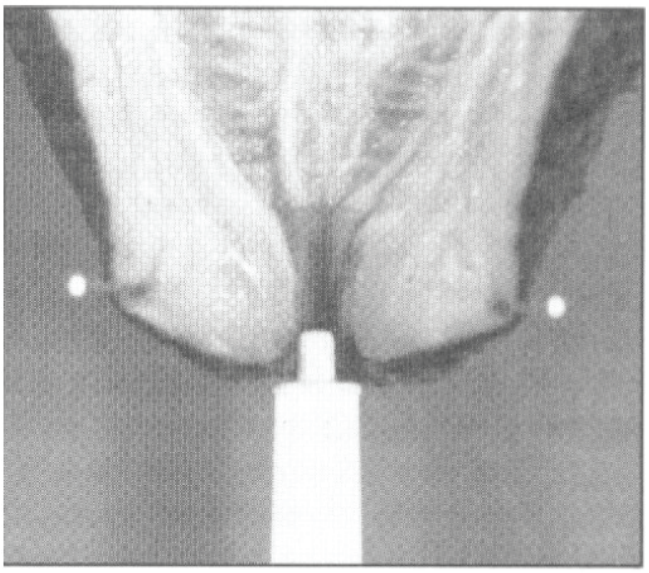

Figura 3. Inserção parcial da cânula da bisnaga de antimicrobiano de aplicação via intramamária é recomendado para reduzir o risco de introduzir microrganismos na cisterna do teto.
Fonte: Philpot e Nickerson, 1991

Considerações finais

Com base na avaliação contida nas bulas dos medicamentos indicados para mastite bovina no Brasil, a ausência de informação bem como informação inadequada em relação à via de administração, período de administração e inserção da cânula da bisnaga do antimicrobiano podem causar tratamentos inadequados e consequentemente não eliminação da infecção intramamária e/ou introdução de uma nova infecção. Ressalta-se a importância de informação relativa ao período de carência do antimicrobiano, principalmente aqueles com indicação para o período em lactação, com objetivo de prevenir resíduo no leite.

Adicionalmente a avaliação realizada, sugere-se utilizar os resultados dos antibiogramas de acordo com os patógenos da mastite para definição de diferentes protocolos de tratamento em função da sensibilidade destes patógenos frente aos diferentes princípios ativos e o histórico de tratamentos dos animais em função da ordem de parto e período de lactação. Em relação aos resultados dos antibiogramas, recomenda-se usar primeiramente os princípios ativos dos antimicrobianos mais antigos (primeira geração) de acordo com a classificação dos patógenos frente à coloração de Gram (Gram positivo ou negativo) e perfil de sensibilidade (antibiograma) (LAGO et al., 2014).

Neste particular, recomendam-se usar as classes de antibióticos que surgiram primeiro, como os betalactâmicos.

Finalmente, a avaliação das informações técnicas contidas na bula dos antimicrobianos indicados para mastite bovina pode ser usada como método para auxiliar os médicos veterinários na definição de diferentes protocolos de tratamento para casos de mastite clínica e subclínica.

Referências

LAGO, A.; GODDEN, S. M.; RUEGG, P. L. Treat or not treat? Etiology-based treatment decisions for clinical mastitis. In: NMC Annual Meeting, 53., 2014, Fort Worth, Texas. **Proceedings**... Fort Worth, TX: National Mastitis Council, 2014. p. 43–63.

PHILPOT, W. N.; NICKERSON, S. C. **Mastitis**: counter attack. A strategy to combat mastitis. Naperville: Babson Bros. Co., 1991. 150 p.

SINDAN. **Compendio de produtos veterinários**. Disponível em: <www.cpvs.com.br/cpvs/pesquisar.aspx.> Acesso em 25/03/2015.

TEALE, C. J.; MOULIN, G. Prudent use guidelines: a review of existing veterinary guidelines. **Revue Scientifique et Technique** (International Office of Epizootics), v. 31, n. 1, p. 343-354, 2012.

OLIVER, S. P.; MURINDA, S. E. Antimicrobial resistence of mastitis pathogens. **Veterinary Clinic Food Animal**, v. 28, p. 165-185, 2012.

Circular Técnica, 108

Exemplares desta edição podem ser adquiridos na:
Embrapa Gado de Leite
Rua Eugênio do Nascimento, 610 – Bairro Dom Bosco
Fone: (32)3311-7400
Fax: (32)3311-7401
www.embrapa.br/fale-conosco/sac

1ª edição

Embrapa
Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
GOVERNO FEDERAL BRASIL PÁTRIA EDUCADORA

Comitê de publicações

Presidente *Marcelo Henrique Otenio*
Secretária-Executiva *Inês Maria Rodrigues*
Membros *Jackson Silva e Oliveira, Leônidas Paixão Passos, Alexander Machado Auad, Fernando Cesár Ferraz Lopes, Francisco José da Silva Lédo, Pérsio Sandir D'Oliveira, Denis Teixeira da Rocha, Frank Ângelo Tomita Bruneli, Nívea Maria Vicentini, Letícia Caldas Mendonça, Rosangela Zoccal*
Supervisão editorial *Alexandre Magno Brighenti dos Santos*
Tratamento das ilustrações e editoração eletrônica *Carlos Alberto Medeiros de Moura*

Expediente